



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

“Interações medicamentosas dos Anti Inflamatórios Não Esteróides (AINEs)”

Dissertação de artigo de revisão bibliográfica apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, de acordo com o regulamento da Unidade Curricular da “Monografia de investigação/Relatório de atividade clínica” do Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

O Autor

André Cardoso Teixeira Vilhena Beirão

Nº de Estudante:111301030

Correio Eletrónico: mimd11030md.up.pt

A Orientadora:

Maria Helena Raposo Fernandes

Porto 2016

Índice

Índice de abreviaturas	4
Resumo	5
1 - Introdução	6
2 - Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)	8
3 - Interações medicamentosas	13
3.1- Anti-agregantes plaquetares e anticoagulantes	13
3.2 - Anti hipertensores	13
3.3 - Preparações anestésicas locais com adrenalina	16
3.4 - Antidislipídicos	16
3.5 - Metotrexato	16
3.6 - Lítio	17
3.7 – Hipoglicemiantes	17
3.8 – SIRS	18
4 – Conclusão	19
5- Referências bibliográficas	20
6- Anexos	21

Índice de Abreviaturas

ADN- ácido desoxirribonucleico

AMP^c- monofosto cíclico de adenosina

ATP- adenosina trifosfato

CYP3A4- citocromo P450

COX1- cicloxygenase1

COX2- cicloxygenase2

COX3- cicloxygenase3

IFN- γ - Interferão gama

IL-1- interleucina 1

IL-6- interleucina6

LDL- lipoproteína de baixa densidade

PG's- prostaglandinas

PGE-prostaglandina E

PGE2-prostaglandina E2

PGI2-prostaglandina I2

PGD2-prostaglandina D2

RNA- ácido ribonucleico

TX2- tromboxano A2

TNF α - fator de necrose tumoral

VLDL- lipoproteínas de muito baixa densidade

Resumo

Introdução: Os anti inflamatórios não esteróides (AINES) são um grupo heterogéneo de fármacos muito prescritos em medicina dentária e medicina geral para o controlo da dor dentária ligeira e moderada, estando também indicados para dor inflamatória aguda e crónica. Possuem ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. No entanto, estão também associados a algumas interações farmacológicas com diversas terapêuticas a que os pacientes estão sujeitos, interferindo por vezes com o perfil farmacológico corrente, alterando-o.

Objetivo: Considerando a relevância do uso de AINES em medicina dentária, este trabalho tem como objectivo efectuar uma revisão bibliográfica sobre as interações medicamentosas dos AINES com relevância clínica, bem como a descrição dos mecanismos farmacológicos envolvidos.

Material e métodos: Este trabalho foi realizado com base numa pesquisa de artigos científicos na base de dados “ PubMed”, utilizando as seguintes palavras-chave: AINES; drug interactions; dentistry; pregnancy; elderly. Serão utilizados artigos de revisão e artigos de estudos clínicos publicados entre 2005 e 2016, em língua portuguesa e inglesa.

Conclusão: Este trabalho consciencializa o médico dentista para uma correta análise risco/benefício quando da prescrição de AINES de modo a prescrever a terapêutica mais adequada de acordo com o perfil farmacológico do paciente, na prática clínica diária.

Palavras-chave

Anti-inflamatórios não esteróides; AINES; Interações farmacológicas; farmacoterapêutica dentária.

1 - Introdução

O envelhecimento da população, consequente do aumento da esperança média de vida, o aumento da polifarmácia e o acesso a medicamentos de venda livre são uma realidade⁵. Assim, o médico dentista depara-se, frequentemente, com indivíduos portadores de doenças crónicas como o cancro, doença cardiovascular, hipertensão e diabetes⁵. Assim, um doente pode estar a ser medicado com um ou mais fármacos devido às mais diversas condições. O médico dentista, aquando de uma prescrição, deve ter em atenção as possíveis interações medicamentosas que possam ocorrer, de modo a sugerir a melhor opção terapêutica.

Entende-se por interação medicamentosa a alteração do efeito desejado de um fármaco pela presença de outro fármaco, alimentos ou substâncias diversas⁵. Esta alteração pode ocorrer tanto na farmacodinâmica como na farmacocinética dos fármacos. As interações farmacodinâmicas observam-se quando, na presença da mesma concentração de fármaco nos tecidos, o efeito do fármaco é alterado pela presença de um outro fármaco. Pode verificar-se efeitos antagonistas (quando um ou ambos os fármacos são sujeitos a uma redução do seu efeito ou efeitos), sinérgicos ou de adição, quando os fármacos, com iguais características farmacodinâmicas, podem ter uma reação exacerbada nos tecidos e conduzir também a um aumento dos níveis tóxicos³. As interações na farmacocinética de um fármaco são aquelas em que a concentração de um fármaco é aumentada ou diminuída no seu local de acção. Podem observar-se na fase de absorção do fármaco, normalmente no lúmen intestinal ou no estômago, na distribuição, na transformação, frequentemente a nível hepático e associada ao citocromo cyp450, e na excreção, principalmente a nível renal³. Existe, assim, uma dose administrada e uma resposta a um determinado fármaco em que os níveis de um “efeito terapêutico” desejado e os níveis de toxicidade variam consoante a interação medicamentosa. Há relevância clínica quando o fármaco a ser administrado possui um baixo índice terapêutico, em que os níveis de toxicidade sistémica estão próximos dos níveis terapêuticos. Nesta situação, ligeiras alterações na dose podem resultar na falta de eficácia do fármaco³ ou observação de efeitos tóxicos. Nestes casos o médico dentista deverá optar por uma terapêutica alternativa, mais adequada. A situação é diferente com

farmacos que apresentam um elevado “índice terapêutico”, em que, muitas vezes, as interações farmacológicas não têm relevo clínico. Assim, o índice terapêutico de um fármaco é uma medida da sua segurança³.

O uso de Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) tem vindo a aumentar gradualmente. Assim, a quantidade de interações medicamentosas também são mais prováveis de acontecer. De realçar maior atenção para os idosos, pois estes estão mais sujeitos a estas interações, na medida em que usam um maior número de fármacos e os tratamentos são mais longos; acresce ainda que o seu historial médico (presença de diversas patologias) pode alterar o resultado terapêutico esperado.

O médico dentista tem a responsabilidade de conhecer o perfil farmacológico dos AINEs, nomeadamente o mecanismo de ação, farmacocinética, ações farmacológicas e interações com relevância clínica. Adquire assim competências para prever e prevenir eventuais complicações associadas aos medicamentos prescritos na sua prática clínica, bem como de possíveis interações com medicamentos já tomados pelo doente para o tratamento de patologias sistémicas. Só assim o médico dentista poderá prescrever e adotar a melhor estratégia terapêutica, com vista a optimizar a relação risco/benefício.

2 - Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Os analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios são também designados de AINEs ou, anti-inflamatórios não esteróides. Este vasto grupo de fármacos atua principalmente no local de iniciação do estímulo nociceptivo. O principal mecanismo de ação é a inibição da ação das cicloxigenases, COXs, diminuindo a síntese de prostaglandinas. Estes compostos endógenos estão envolvidos em mecanismos de hemóstase e em diversos processos fisiopatológicos¹. Conhecem-se atualmente três tipos de COXs. COX1, COX2 e COX3. A maioria das células do organismo expressa a COX1. Esta enzima está sobretudo relacionada com aspetos de homeostasia, nomeadamente ligados à integridade da mucosa gástrica, função plaquetar, endotélio vascular e rim¹. A COX2 possui um papel muito mais ativo em processos inflamatórios, sendo expressa principalmente por macrófagos, sinoviócitos e fibroblastos. A síntese de prostaglandinas através destas enzimas é um processo importante na resposta inflamatória. A COX3 foi recentemente descoberta e ainda não existe evidência científica suficiente da sua estrutura. A maioria dos AINEs inibe ambas as COXs, COX1 e COX2. Os fármacos que inibem preferencialmente a COX2 afetam menos a síntese de PGs com funções fisiológicas, tendo assim, menos efeitos indesejáveis¹.

A ação anti-inflamatória dos AINEs é conseguida através da diminuição da resposta inflamatória numa primeira fase da agressão tecidual, mais precisamente da síntese do composto predominante, PGE2, e redução também de PGI2 e PGD2, que atuam em sinergia com outras substâncias da resposta inflamatória como histamina e bradicina⁷. Adicionalmente a este mecanismo principal existem outras ações que contribuem para o efeito anti-inflamatório tais como: estabilização da membrana dos mastócitos; interferência com a migração leucocitária; neutralização de radicais livres de oxigénio; diminuição da libertação de enzimas proteolíticas pelos lisossomas e interferência com a síntese de leucotrienos⁷. O efeito analgésico dos AINEs está também relacionado com a inibição da síntese de prostaglandinas; parece observar-se uma diminuição da síntese de AMPc, molécula utilizada num dos mecanismos de transdução nociceptiva nos cornos posteriores da medula, diminuindo assim a transmissão ascendente de informação nóxica.

Os AINEs também têm ação antipirética. O hipotálamo produz prostaglandinas do tipo E que aumentam a temperatura corporal, sendo portanto pirogénicas. As PGs são sintetizadas em resposta à presença de citocinas, que são produzidas quando há agressão

tecidual, como a IL1 e TNF alfa, quando existem processos infecciosos, como a IL6, ou processos inflamatórios, como o IFN- γ . Assim, a ação antipirética resulta da diminuição da produção da PGE, contribuindo para a normalização da temperatura corporal.

Em medicina dentária, a prescrição de um AINE pode ser necessária quando o organismo sofre uma agressão tecidual, como um abscesso apical, a extração de um dente ou problemas crónicos associadas à má oclusão, imobilização do disco articular e trauma. É sabido também que os AINES produzem efeitos indesejáveis diversos tais como perturbações gastrointestinais, interferências na coagulação sanguínea e efeitos renais. O seu uso ser limitado e de curta duração⁷ e quando é necessário utilizar uma terapêutica mais prolongada, deve-se analisar cuidadosamente o risco/benefício, e prescrever o fármaco com um perfil farmacológico que melhor se adapta à condição sistémica do paciente⁷.

Na Tabela 1 apresenta-se os principais grupos de Anti-inflamatórios não esteróides e os fármacos mais representativos, e na Tabela 2 os AINEs seletivos para a COX2.

Na Figura 1 mostra-se a tendência de seletividade dos fármacos para a COX1 e COX2.

Tabela 1. Principais grupos de Anti-inflamatórios não esteróides, e fármacos mais representativos⁷.

Salicilatos	Derivados do ácido acético	Derivados do ácido Antranílico (Fenamatos)	Derivados do ácido propiônico	Derivados do ácido Indol e do Indeno	Oxicams	Derivados Sulfanilamídicos (nimesulida)	Derivados não ácidos
Acetilsalicilato de lisina	Aceclofenac	Ácido mefenâmico	Ácido tiaprofênico	Acemetacina	Lornoxicam	Nimesulida	Nabumetona
Ácido acetilsalicílico	Cetorolac	Ácido Niflúmico	Cetoprofeno	Etodolac	Meloxicam		
Salicilato de colina	Diclofenac	Etofenamato	Dexcetoprofeno	Indometacina	Piroxicam		
			Dexibuprofeno	Proglumetacina	Tenoxicam		
			Fenbufeno	Sulindac			
			Flurbiprofeno				
			Ibuprofeno				
			Naxopreno				

Tabela 2. Anti-inflamatórios não esteróides selectivos para a COX2^{7,8}.

Inibidores seletivos da COX-2
Celecoxibe
Etoricoxibe
Parecoxibe
Valdecoxibe
Meloxicam
Etodolaco
Rofecoxib

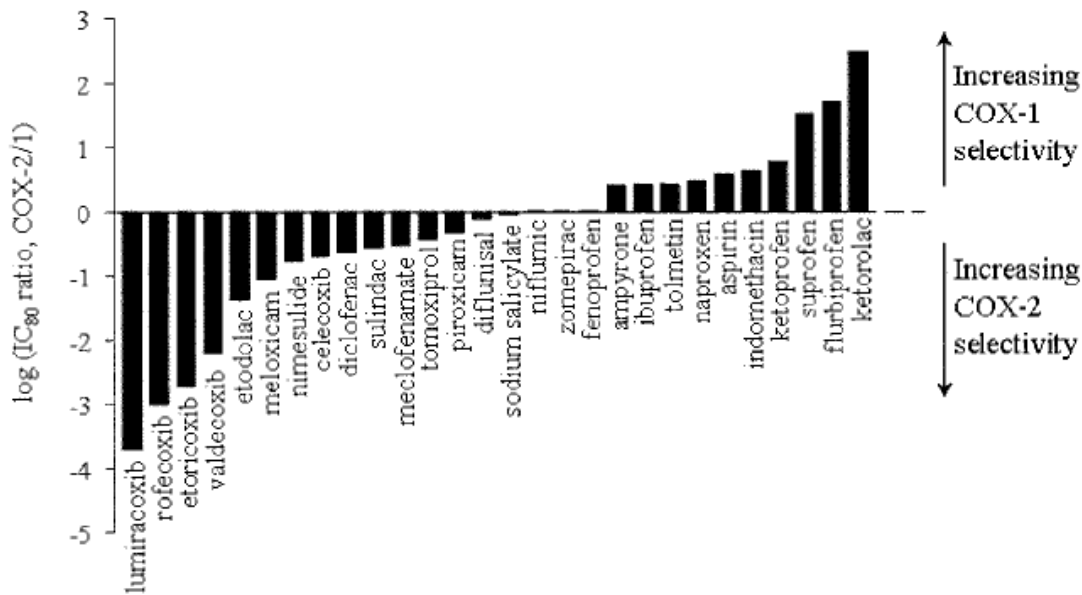


Figura 1. Seletividade dos AINEs para a COX1 e COX2⁶.

Os salicilatos são compostos derivados do ácido salicílico, sendo muito eficazes no controlo da dor associada a processos inflamatórios⁷. Inibem irreversivelmente a COX1 e a COX2, mas apresentam seletividade preferencial para a COX1. O fármaco mais importante é o ácido acetilsalicílico. Estão associados a uma grande variedade de efeitos adversos.

Os fármacos derivados do ácido acético inibem a síntese de prostaglandinas por inibição reversível das COXs. O diclofenac e o cetorolac são eficazes no controlo da dor pós operatória. Apresentam efeitos adversos a nível hepático e gastrointestinal⁷.

Os fenamatos têm um perfil farmacológico muito semelhante aos outros AINEs. Têm ação analgésica, antipirética e anti inflamatória.

Os derivados do ácido propiónico inibem reversivelmente as COXs. Neste grupo, os vários fármacos distinguem-se pela sua potência, toxicidade e duração de ação. O ibuprofeno é o composto mais utilizado em medicina dentária para tratar dor leve a moderada e no controlo da dor pós operatória⁷.

Os derivados do indol e do indeno possuem ação anti-inflamatória significativa, sendo potentes inibidores das COXs, e estão envolvidos em diversos eventos bioquímicos da resposta inflamatória. De referir, que a indometacina apresenta elevado risco de efeitos adversos, principalmente digestivos, ao contrário da acetaminofeno e o sulindac que podem ser opções interessantes quando se pretende um efeito prolongado⁷.

Os oxicams também demonstram ação anti-inflamatória significativa. Este tipo de fármacos inibe a síntese de PGs e a formação de radicais livres de oxigénio. O meloxicam parece ser bem tolerado durante o uso prolongado⁷.

Nos derivados sulfanilâmicos, a nimesulida caracteriza-se por ter um carácter de acidez mínimo o que pressupõe menos reações gastrointestinais. Também interfere na formação de leucotrienos, sendo uma opção de escolha razoável em pacientes alérgicos ao ácido acetilsalicílico e a outros AINEs⁷.

Os derivados não ácidos (por exemplo, nabumetona) são também inibidores das COXs e igualmente com funções anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

Os inibidores selectivos da COX2 apresentam acção anti-inflamatória, mas possuem menos efeitos adversos que os AINEs convencionais, nomeadamente a nível do trato gastrointestinal. A sua prescrição está indicada em indivíduos com susceptibilidade a complicações gastrointestinais. Estes fármacos também não interferem com a coagulação sanguínea. A COX2 não está envolvida apenas na reacção inflamatória, mas também é expressa de modo constitutivo em vários tecidos do organismo, nomeadamente a nível renal⁶. O fármaco deste grupo que parece ter menor incidência de efeitos adversos é o celecoxibe, nomeadamente a nível de perturbações gastrintestinais. No entanto, parece não existir evidência científica suficiente quanto a ausência de efeitos hemorrágicos gastrointestinais e obstrução pilórica, pelo que se aconselha a toma de protetores gástricos². Os fármacos deste grupo têm sido associados a maior incidência de acidentes tromboembólicos e cardiovasculares, especialmente o etoricoxibe e o parecoxibe².

3 - Interações medicamentosas

3.1 Anti-agregantes plaquetares e anticoagulantes

Os AINEs apresentam interação com os anti-agregantes plaquetares e anticoagulantes orais. Esta interação, de relevância clínica, deve ser tida em consideração em indivíduos medicados com estes fármacos, numa anamnese correta e detalhada. A complicação mais grave é a possibilidade de ocorrência de hemorragia gastrointestinal, devido a agressões gástricas e posterior deficiente hemóstase pela inibição da síntese de TXA₂, por inibição da COX1². Assim, os AINEs estão contra-indicados em indivíduos submetidos a terapêutica anti-agregante. Incluem-se fármacos como dipiridamol, ticlopidina, anagrelida, clopidogrel e, também, anticoagulantes orais como varfarina ou o dicumarol. Está descrito, por exemplo, que a administração simultânea de ibuprofeno e aspirina (ácido acetilsalicílico) aumenta o risco de efeitos adversos cardiovasculares. Também o uso simultâneo de AINEs e clopidogrel, outro antiagregante plaquetar, pode levar a risco de hemorragia³.

Os AINEs são prescritos para o controlo da dor leve e moderada, e sabe-se que interferem com a agregação plaquetária. Assim, um paciente medicado com aspirina deve interromper o tratamento quando submetido a uma cirurgia mais extensa. O ácido acetilsalicílico, princípio ativo da aspirina, inibe irreversivelmente a COX1, enzima envolvida na agregação plaquetária². Há estudos que referem que o diclofenac pode ser um AINE de escolha em pacientes com uma terapêutica anticoagulante².

3.2 Anti-hipertensores

As doenças cardiovasculares, nomeadamente a hipertensão arterial, têm uma prevalência muito elevada⁹. Além disso, há a necessidade de um tratamento crónico⁹. Os AINEs apresentam interação farmacológica com os anti-hipertensores.

Existem vários grupos de anti-hipertensores:

Modificadores do eixo renina-angiotensina (inibidores da enzima de conversão da angiotensina I; antagonistas da angiotensina II)

Diuréticos

Bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta

Bloqueadores dos canais de cálcio

Frequentemente, a terapêutica anti-hipertensora envolve a utilização de uma associação de anti-hipertensores, com mecanismos de acção diferentes (por exemplo, um diurético e um antagonista dos recetores da angiotensina II²).

A administração simultânea de um AINE aumenta, em média, a pressão arterial em 5 mmHg², principalmente com fármacos como o naxopreno e o ibuprofeno. Normalmente, este efeito adverso começa a observar-se a partir do quinto dia de toma simultânea.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECAs) - captopril, enalapril, fosinopril, lisiniprol, imidapril, quinapril, ramipril, trandolapril – são de uso muito frequente. Estes fármacos reduzem a pressão arterial por modelação hormonal do sistema renina-angiotensina-aldosterona, onde a renina desempenha um papel fundamental. Neste caso, os fármacos atuam pela interrupção da cascata para a formação da angiotensina II. Este composto tem efeitos vasculares e promove a retenção de sódio. Os IECAs são eficazes em diminuir a resistência vascular periférica sem aumentar o batimento cardíaco, e assim baixam a pressão arterial de forma eficaz.

os AINEs reduzem o efeito dos IECAs, predispondo o paciente a uma eventual falha na terapêutica anti-hipertensora. Esta interacção é mais significativa se o indivíduo possuir predisposição para problemas renais ou descompensações eletrolíticas, visto que os AINEs impedem a síntese de PGs renais.

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II - candesartan, eprosartan, irbesartan, losertan, telmisartan, valsartan e olmesartan - são fármacos que antagonizam o efeito da angiotensina II, ocupando os recetores AT2. Esta acção resulta em vasodilatação e redução dos níveis de aldosterona e vasopressina. A diminuição destas hormonas gera uma redução da resistência periférica e consequente redução da pressão arterial². São anti-hipertensores eficazes e seguros. Há a possibilidade de haver interações medicamentosas com os AINES, pois estes fármacos podem inibir o efeito vasodilatador e natriurético dos antagonistas dos recetores da angiotensina II².

Os diuréticos são também anti-hipertensores eficazes e muito utilizados. Os diuréticos da ansa, mais eficazes e potentes, atuam por inibição do co-transporte de sódio e cloro na porção mais espessa da ansa de Henle. As tiazidas bloqueiam co-transporte de sódio

e cloro na parte inicial do tubo contornado distal. Há ainda a considerar os diuréticos poupadores de potássio².

A administração simultânea de diuréticos e AINEs resulta numa redução na excreção de sódio e alteração da atividade da renina. Como resultado, observa-se uma alteração da dinâmica intra-renal, podendo ocorrer nefrotoxicidade e hipercalemia³, e perda de eficácia anti-hipertensora^{2,7}. O ibuprofeno parece estar implicado numa interacção deste tipo, principalmente em pacientes com um fraco controlo da hipertensão².

Os bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta são fármacos comumente prescritos no tratamento de patologias cardiovasculares, como hipertensão arterial, arritmias e outras. Este grupo de fármacos atua por bloqueio dos recetores beta 1, o que causa redução do débito cardíaco devido ao impedimento das catecolaminas endógenas atuarem nos recetores beta 1 cardíacos, e por diminuição da síntese de renina no rim. Exemplos de antagonistas selectivos para os receptores beta 1 incluem: metoprolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, nebivolol e acebutolol. Existem também fármacos não selectivos para os receptores beta 1, como o propanolol, nadolol, sotalol, tertatolol e timolol, que também bloqueiam os recetores beta 2⁷. Os bloqueadores seletivos beta 1 possuem menos riscos de estarem envolvidos em interações⁴. A interacção AINE/bloqueadora beta é de tipo farmacodinâmico; neste caso, o AINE reduz a eficácia do beta-bloqueador.

O efeito vasodilatador dos bloqueadores dos canais de cálcio (BECs) é a principal ação desejada quando se quer reduzir a pressão arterial. Estes fármacos impedem a abertura dos canais lentos de cálcio, levando a uma redução do influxo de cálcio e diminuição dos níveis intracelulares deste ião. Os BECs incluem as diidropiridinas, tais como amlodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nircadipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina e nitrendipina. Existem também as fenilalquilaminas, como o verapamil e, ainda, as benzotiazepinas, como o diltiazem. A interacção entre a nifedipina, verapamil ou diltiazem com AINEs não selectivos parece não ser muito significativa. Este fato apresenta relevância clínica, quando se pretende um efeito anti-inflamatório prolongado, ou a partir de cinco dias. No entanto, relativamente ao ibuprofeno, há a possibilidade de uma subida da pressão arterial quando associado à amlodipina².

3.3 Preparações anestésicas locais com Adrenalina

As preparações anestésicas locais com adrenalina também podem estar envolvidas em interações com os anti-hipertensores. A adrenalina liga-se ao recetor beta 1adrenérgico, causando subida do rendimento cardíaco, e ao recetor alfa 1 causando vasoconstricção periférica. As duas ações podem contribuir para subida da pressão arterial. Assim, em indivíduos submetidos a terapêutica anti hipertensora, aconselha-se a redução da quantidade de adrenalina administrada e a utilização de uma técnica de injeção adequada³.

3.4 Antidislipídemicos

Existe uma prevalência elevada de alterações no metabolismo dos lípidos, nomeadamente o aumento dos níveis sanguíneos de triglicerídeos e colesterol. Assim, os fármacos antidislipídemicos são de uso frequente. Reduzem o risco de patologias cardiovasculares do tipo aterosclerótico, diminuindo a morbilidade e mortalidade da doença coronária, como angina e infarte do miocárdio. Não existem interações relevantes entre estes fármacos e os AINEs.

No entanto, as estatinas - atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina, são metabolizadas no fígado pela enzima CYP3A4. Assim, é necessário ter em atenção a administração de fármacos pelo médico dentista, como os antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol) e macrolidos (por exemplo, claritromicina e eritromicina), que inibem o sistema enzimático P-450^{7,3}.

3.5 Metotrexato

O metotrexato é um fármaco antineoplásico, antagonista do ácido fólico². Este composto impede a biossíntese de purinas e pirimidinas, essenciais à síntese de ADN e RNA. É um medicamento de primeira escolha no tratamento de patologias oncológicas, psoríase e artrite reumatóide². Caracteriza-se como sendo um medicamento com baixo índice terapêutico. Os anti-inflamatórios não esteróides reduzem a filtração renal do metotrexato, predispondo a um aumento dos níveis sanguíneos deste composto, e risco de toxicidade. Deve, portanto, efetuar-se a monitorização dos níveis sanguíneos do metotrexato, quando administrado em altas doses, para um controlo dos parâmetros terapêuticos ideais. Os AINEs envolvidos em interações com o metotrexato incluem o

cetoprofeno, flurbiprofeno, naxopreno e ibuprofeno². O agravamento desta interação pode eventualmente conduzir a pancitopenia e falência renal.

3.6 Lítio

O carbonato de lítio é um medicamento anti-psicótico que se usa no tratamento de psicoses como a doença bipolar e, também, associado a antidepressivos. Tal como o metotrexato, o lítio também tem baixo índice terapêutico. Os AINEs podem estar envolvidos numa interação com este fármaco ao inibirem a síntese de prostaglandinas renais. Pode verificar-se uma maior reabsorção tubular do lítio, e ocorrência de níveis sanguíneos tóxicos. Esta interação é mais significativa com a indometacina e o cetrolac. É aconselhável pois que a prescrição de AINEs seja de curta duração, especialmente em pacientes com idade avançada ou com história de problemas renais².

3.7 Hipoglicemiantes

Os hipoglicemiantes compreendem as Insulinas e os Antidiabéticos orais.

As Insulinas, usadas principalmente na diabetes melitos tipo I, e tipo II, quando não é possível o controlo dos níveis sanguíneos de glicemia. Neste caso, existem alguns fármacos e terapêuticas distintas que podem aumentar os riscos de uma interação, com possível potenciação do efeito hipoglicémico da insulina. Fármacos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ICEA's), bloqueadores adrenérgicos beta, álcool, inibidores da monominoxidase ("IMAO" utilizados no tratamento da depressão), testosterona, esteróides anabolizantes e salicilatos, podem ser a causa da interação. As insulinas classificadas de ação ultra curta, curta, intermédia, lenta e ultra lenta apresentando diferentes características farmacocinéticas⁷.

Os Antidiabéticos orais incluem as sulfonilureias, as biguanidas, as glitazonas, os inibidores da glicosidade alfa intestinal e a nateglinida. São preferencialmente utilizados no tratamento da diabetes tipo II do adulto e utilizados também na prevenção de complicações associadas a esta mesma doença tais como, doença cardiovascular, cegueira, insuficiência renal e gangrena dos membros inferiores⁷. As sulfonilureias, que incluem a glibenclamida, glipizida, glicazida e glimepirida, bloqueiam os canais de potássio sensíveis ao ATP. Estas provocam a libertação de insulina a partir das células beta aquando da presença de glicose. Já as Biguanidas têm um mecanismo de ação diferente das sulfonilureias. Estes compostos, como a metformina, reduzem a absorção

gastrintestinal de glicose, estimulam a glicólise e inibem a neoglicogénese. Também diminuem a concentração plasmática de lipoproteínas (LDL e VLDL)⁷. A literatura refere que não existem importantes interações entre os agentes hipoglicemiantes e os AINEs. Contudo, e em doses elevadas, foram descritos alguns casos de interação com potenciação do efeito hipoglicemiante. Por exemplo, associações entre glibenclamida com diflunisal (um derivado do ácido acetilsalicílico). Também, as sulfonilureias com o ibuprofeno e, ainda, casos de descontrolo da diabetes com indometacina. É também possível que o piroxicam potencie os efeitos da glibenclamida².

3.8 Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SIRS)

Existem vários grupos de Antidepressivos tais como, antidepressivos tricíclicos e análogos, inibidores reversíveis da MAO A, inibidores da recaptção neuronal da 5-hidroxitriptamina, inibidores da recaptção neuronal de noradrenalina, inibidores da recaptção neuronal de noradrenalina e da 5-HT, inibidores da recaptção neuronal de dopamina, mianserina, mirtazapina, tianeptina, nefazodona e trazodona e oxitriptano. Este grupo heterogéneo de fármacos tem como mecanismo de ação o aumento dos níveis de monoaminas na fenda sináptica, principalmente noradrenalina e / ou 5-HT e, em menor grau, dopamina. Estes fármacos podem ser utilizados em medicina dentária para o tratamento de dor crónica e algumas disfunções temporomandibulares. Apenas se abordam as interações mais significativas entre os SIRS e AINEs. Os SIRS são fármacos inibidores seletivos da captação neuronal de 5-HT, considerados fármacos de terceira geração no tratamento de depressão e outras alterações do foro psicológico². Caracterizam-se por serem fármacos eficazes e com menos efeitos adversos que os TCAs (antidepressivos tricíclicos e análogos). No entanto, a literatura reporta um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal pós-operatória em pacientes a usar SIRS. É sabido que os SIRS bloqueiam a recaptção de serotonina no SNC, mas também produzem uma redução na regulação de serotonina na superfície das plaquetas², o que poderá provocar um possível aumento do risco de hemorragia. De facto, medicamentos como fluoxetina, paroxetina e sertralina alteram as funções plaquetárias. Associar AINEs com SIRS aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal, principalmente se a terapêutica anti-inflamatória for prolongada². Sabe-se que, tanto o diclofenac, o ibuprofeno e o naxopreno são substratos para a isoenzima do citocromo p450. Da mesma maneira, também alguns SIRS são inibidores da mesma enzima, tais como, a

fluvoxamina, paroxetina e sertralina². É então, aconselhável, o cuidado na prescrição de AINEs após uma cirurgia em pacientes com terapêutica antidepressiva.

4 - Conclusão

A dor pós-operatória associada a procedimentos dentários é, geralmente, de natureza inflamatória sendo mais comumente tratada com analgésicos e/ou anti-inflamatórios não esteróides, dependendo da intensidade dolorosa e quadro clínico. Esses fármacos são também muito utilizados como automedicação para o controle da dor dentária.

Os anti-inflamatórios não esteróides são um grupo diverso de fármacos em que a base das suas principais interações é devida à diminuição da síntese de prostaglandinas, importantes mediadores fisiológicos, devido à inibição, preferencial ou não, das COXs, com distintos interesses terapêuticos. Estes fármacos estão envolvidos em várias interações de relevo clínico na prática clínica dentária.

O médico dentista deve efetuar sempre uma correta anamnese e tomar as precauções necessárias para prevenir eventuais complicações associadas aos medicamentos prescritos na sua prática clínica, bem como de possíveis interações com medicamentos já tomados pelo doente para o tratamento de patologias sistêmicas. Só assim o médico dentista poderá prescrever e adotar a melhor estratégia terapêutica, com vista a otimizar a relação risco/benefício.

Referências bibliográficas

1. Fernandes MH. Farmacologia e terapêutica em medicina dentária. Medisa, 2006.
2. Gomez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo G. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009; 14: E81-89.
3. Dawoud BES, Roberts A, Yates JM. Drug interactions in general dental practice-considerations for the dental practitioner. British Dental Journal 2014; 216: 15-23.
4. Robert J. Weinstock M, Johnson P. Review of TOP 10 Prescribed Drugs and Their Interaction with Dental Treatment. Dent Clin N Am 2016; 60: 421-434.
5. Bertollo A. Demartini C. Piato A. Interações medicamentosas na clínica odontológica. Rev Bras Odontol 2013; 70: 120-124.
6. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J 2004; 18 :790-804.
7. Fernandes MH, Gomes P. Medicina Dentária Simposium Terapêutico. CMP Medica Portugal 2010.
8. Wannmacher L, Bredemeier M. Anti inflamatórios não-esteroides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. Uso racional de medicamentos 2014; 1(2): 1-6.
9. Macedo ME, Ferreira RC. A hipertensão arterial nos cuidados de saúde Primários, em Portugal: contributo para o conhecimento epidemiológico da população em 2013. Sociedade portuguesa de cardiologia 2015; 36: 47-56.

6-Anexos